Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Professor Dr. med. M. Baur.

Zur Pharmakologie des Harnstoffs XVI

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Walter Sieckmann
Medizinalpraktikant aus Schwabenheim.

Marburg-L. 1935
Buchdruckerei A. Zetl Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 27. 9. 1935
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Professor Dr. med. Baur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0160

Im Zusammenhang mit den von *Baur* und seinen Mitarbeitern angestellten Untersuchungen über die der Volhardt-Becher'schen Urämietheorie zugrunde liegenden pharmakologischen Wirkungen des Harnstoffs war die Frage zu klären, ob und wieweit die verschiedenen Pharmaca durch Harnstoff ein verändertes Wirkungsbild zeigen. Nach den bisherigen Befunden wird einerseits die Diffusion, besonders von Farbstoffen, durch Harnstoff beschleunigt bezw. begünstigt *(Baur*[1]*)*, andererseits die Giftigkeit, ausgedrückt durch Heraufsetzung der Schwellenkonzentration, erhöht, wie von *Dellen*[2]*)* und *Utz*[3]*)* für Strychnin am Kaltblüter bewiesen wurde. Bei der Prüfung der Frage nach der Beinflussung der arbeitenden Muskulatur durch Harnstoff und nach der gleichen Beeinflussung der durch Kontrakturgifte hervorgerufenen Muskelveränderungen hatte *Reich*[4]*)* bereits gefunden, daß die Milchsäuremenge des in einer Harnstoff-Ringer-Lösung arbeitenden Muskels gegenüber dem nur in Ringer arbeitenden erhöht ist, daß also die Diffusion der bei der Muskelarbeit aus dem Lactacidogen gebildeten Milchsäure aus dem Muskelgewebe durch Harnstoff beschleunigt wird. Andererseits konnte er auch eine Veränderung der durch Cocain bedingten Muskelkontraktur durch Harnstoff feststellen.

Es wurden nun von mir dieselben Untersuchungen mit anderen Muskelkontrakturgiften von verschiedenem Kontraktionsmechanismus am isolierten arbeitenden Frosch-Gastrocnemius ausgeführt, und zwar mit Coffein, Chinin, Veratrin, Acetylcholin und Guanidin. Dabei wurde von der Ausführung der Versuche mit dem Läwen-Trendelenburg'schen Gefäßdurchströmungspräparat, bei dem die Muskel-

arbeit durch Induktionsschläge erzeugt wurde, aus dem Grunde abgesehen, da *Reich* festgestellt hatte, daß die Harnstoffwirkung bei direkter Umspülung des isolierten arbeitenden Muskels größer ist als bei der Gefäßdurchströmung.

Die Versuchsanordnung war folgende: Die sorgfältig abpräparierten Gastrocnemii eines Frosches hingen zwischen zwei Haken, jeder in einem reagenzglasähnlichen Gefäß von etwa 50 ccm Rauminhalt, von denen das eine das zu prüfende Pharmacon in einer jeweils bestimmten Konzentration in Ringerlösung, das andere dieselbe Zusammensetzung unter Hinzufügung von Harnstoff enthielt. Die Flüssigkeitsmenge, in welcher je ein Muskel arbeitete, betrug in allen Fällen in jedem Gefäß genau 40 ccm. Die Haken waren mit dem Sekundärkreis eines Schlitteninduktoriums so verbunden, daß beide Muskeln gleichzeitig mit der gleichen Stromintensität gereizt wurden. Es wurde dabei jedesmal der Strom gewählt, bei dem die Muskeln gerade maximale Zuckungen zeigten. Die Reizung geschah in der Weise, daß nur der Öffnungsinduktionsstrom benutzt wurde, während der Schließungsinduktionsstrom durch einen besonders konstruierten Unterbrecher abgeblendet wurde. Die Muskeln wurden in der Minute 60 mal gereizt, die gesamte Reizdauer betrug bei jedem Versuch eine Stunde. Die isotonischen Zuckungen wurden bei einer Belastung der gleichlangen und gleichschweren Schreibhebel mit 5 g an der Achse auf einem langsam laufenden Kymographion in Form einer Silhouettenkurve registriert. Die während der Muskelarbeit in die Umgebungsflüssigkeit diffundierte Milchsäure wurde bei jedem Versuche ermittelt. Die früher benutzte Mikro-Milchsäurebestimmung nach *Brehme-Brady* [5]) wurde wegen der nicht sehr sicheren Resultate verlassen und nach vielen Vorversuchen von den bekannten Methoden die von *Fuchs* [6]) angegebene als die genaueste gewählt. Wie fast alle anderen, so beruht auch diese Methode auf der Oxydation der

Milchsäure zu Acetaldehyd. Dieser wird an Natriumbisulfit angelagert und schließlich titrimetrisch in bekannter Weise bestimmt. Die Oxydation geschieht bei der Fuchs'schen Methode in schwefelsaurer Lösung durch n/200 $KMnO_4$. Der besonders konstruierte Apparat ermöglicht jedoch erst eine wirklich genaue Analyse.

Die Versuche wurden in den Monaten April bis August angestellt. Benutzt wurden Wasserfrösche (Rana esculenta). Es wurden über 250 Kurven geschrieben und insgesamt über 270 Milchsäurebestimmungen ausgeführt.

Bei den Vorversuchen, wobei die Gastrocnemii eines Frosches unter den oben erwähnten Bedingungen, der eine in Ringer, der andere in Ringer unter Zusatz von 1% Harnstoff arbeiteten, zeigte sich, daß — wenigstens bei dieser Versuchsanordnung — zwischen dem Gewicht eines Muskels und der von ihm an die Umgebung abgegebenen Milchsäuremenge keinerlei sicheres Verhältnis besteht. Hingegen konnte auch hier festgestellt werden, daß in jedem Falle ausnahmslos eine Vermehrung der Milchsäure bei Anwesenheit von Harnstoff eintrat, daß also der Harnstoff die Diffusion der bei der Muskelarbeit gebildeten Milchsäure aus dem Muskel in die Ringer-Harnstoff-Lösung erleichterte, wie Tabelle 1 beweist. Trotzdem konnte aber mit absoluter Sicherheit eine deutliche Verschiedenheit der zusammengehörigen Kurvenbilder der beiden Mm. gastrocnemii eines Frosches in Ringer und in Harnstoff-Ringer als Ausdruck der durch den beschleunigten Abtransport der Milchsäure zeitlich hinausgeschobenen Säurekontraktur und somit etwa verlängerten Arbeitszeit festgestellt werden. Hinsichtlich dieser Tatsachen ist noch zu erwähnen, daß sowohl bei den Vorversuchen als auch später wiederholt Milchsäurebestimmungen mit genau bekannten Mengen Milchsäure mit und ohne Harnstoff ausgeführt wurden, einerseits um

eine ständige Kontrolle über die Versuche zu haben und um andererseits sicherzustellen, daß der Harnstoff nicht etwa selbst durch minimale Verunreinigungen die Milchsäure-Mehrwerte bedingt.

Tabelle 1

Frosch Nr.	Gewicht des Gastrocn.	Umgebungs-flüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Steigerung des Milchsäuregehaltes in Harnstoff-Ringer um %
1	1,26	R	1,20	—
	1,25	R + 1% H	1,44	20
2	1,28	R	1,40	—
	1,29	R + 1% H	2,43	74
3	1,27	R	2,52	—
	1,30	R + 1% H	2,66	6
4	1,31	R	0,67	—
	1,31	R + 1% H	1,08	60
5	1,35	R	1,49	—
	1,37	R + 1% H	1,85	24
6	1,24	R	1,39	—
	1,23	R + 1% H	1,49	7
7	1,23	R	2,16	—
	1,23	R + 1% H	2,55	18
8	1,32	R	1,14	—
	1,33	R + 1% H	1,64	35

R = Ringerlösung

R + 1% H = Ringerlösung mit Zusatz von 1% Harnstoff.

1. Coffein.

Zu diesen Versuchen wurde eine jeweils genau berechnete Menge einer Stammlösung von Coffeinum purum in destilliertem Wasser benutzt, die mit zweifach konzentrierter Ringerlösung und weiterem Aq. dest. so verdünnt wurde, daß man eine bestimmte Konzentration von Coffein in Ringerlösung erhielt. Einem Teil dieser Coffeinverdünnung wurde immer 1% Harnstoff zugesetzt. Es wurde das Verhalten der arbeitenden Gastrocnemii in Konzentrationen von m/200 bis m/800 Coffein ohne und mit Harnstoffzusatz untersucht und verglichen.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, sind auch hier — von 2 Ausnahmen abgesehen — die Michsäurewerte bei Zusatz von 1% Harnstoff erhöht. Diese beiden Versuche 5 und 13 wurden mehrmals wiederholt. Sie zeigten dabei, daß sie sich doch in den allgemeinen Rahmen einfügen lassen, da bei den Wiederholungen stets wieder Erhöhungen der Milchsäurewerte in Anwesenheit von Harnstoff auftrat (Versuch 6 und 14; die anderen gleichgerichteten Werte wurden weggelassen).

Da es sich nach den Untersuchungen von *O. Riesser* und *S. M. Neuschloß* [7]) bei der Coffeinkontraktur um eine reine Säurekontraktur handelt, hätte man annehmen können, daß die Zeit bis zum Eintritt der Dauerkontraktion bei den in Coffein-Harnstoff arbeitenden Muskeln verlängert wäre, da ja gerade, wie Tabelle 2 zeigt, in diesen Fällen die Milchsäure in gesteigertem Maße in die Umgebungsflüssigkeit durch Vermittlung des Harnstoffs diffundiert. Diese Vermutung hat sich aber — wie ja auch bereits bei den Vorversuchen ohne Kontrakturgift — nicht bestätigt. Die beiden zu vergleichenden Kurvenbilder zeigen nämlich teils eine verlängerte, teils eine verkürzte Arbeitszeit des Harnstoff-Coffein-Muskels gegenüber dem in Coffeinlösung befindlichen. Vielleicht läßt sich diese

Tabelle 2.

Kurve Nr.		Umgebungsflüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Steigerung des Milchsäuregehaltes bei Harnstoffzusatz in %
1	a	R + m/200 Coffein	0,79	—
	b	R + m/200 „ + 1% H	0,91	15
2	a	R + m/200 „	0,89	—
	b	R + m/200 „ + 1% H	1,03	16
3	a	R + m/300 „	1,47	—
	b	R + m/300 „ + 1% H	1,63	11
4	a	R + m/300 „	1,09	—
	b	R + m/300 „ + 1% H	1,12	2,8
5	a	R + m/400 „	2,38	1.3
	b	R + m/400 „ + 1% H	2,35	—
6	a	R + m/400 „	1,58	—
	b	R + m/400 „ + 1% H	1,77	12
7	a	R + m/500 „	2,25	—
	b	R + m/500 „ + 1% H	2,78	24
8	a	R + m/500 „	1,70	—
	b	R + m/500 „ + 1% H	1,84	8
9	a	R + m/600 „	2,17	—
	b	R + m/600 „ + 1% H	2,46	13
10	a	R + m/600 „	1,69	—
	b	R + m/600 „ + 1% H	1,78	5,3
11	a	R + m/700 „	2,25	—
	b	R + m/700 „ + 1% H	2,48	10
12	a	R + m/700 „	1,67	—
	b	R + m/700 „ + 1% H	1,69	1,2
13	a	R + m/800 „	2,19	5,3
	b	R + m/800 „ + 1% H	2,08	—
14	a	R + m/800 „	1,90	—
	b	R + m/800 „ + 1% H	1,93	1,6

Tatsache einfach dadurch erklären, daß die diffusionserleichternde Wirkung des Harnstoffs nur an der Oberfläche des Muskels angreift, und der darunter liegende größte Teil des Gewebes eben doch der Säurekontraktur unterliegt. Damit wäre auch gleichzeitig ein Grund für die

fast immer beobachteten fibrillären Zuckungen der Muskeloberfläche gefunden, die noch lange nach der Dauerkontraktion auftraten.

Die erhaltenen Silhouettenkurven sind alle untereinander bis auf den Verlauf ihrer Fußpunktlinien sehr ähnlich. Diese zeigen insofern eine Verschiedenheit, als alle Harnstoff-Coffein-Kurven nach wenigen Minuten steilen Anstieges kurze Zeit fallende Tendenz zeigen oder wagrecht verlaufen bevor sie weiter ansteigen, während die Coffeinkurven bis zu ihrem Höhepunkt, wenn auch mitunter wellenförmig, ansteigen und dann wagrecht weiter verlaufen bis zum Ende des Versuches.

2. Chinin.

Benutzt wurde Chininum hydrochloricum purum. Die Verdünnungen wurden in gleicher Weise hergestellt wie bei Coffein angegeben ist. In der Tabelle 3 sind die gefundenen Milchsäurewerte niedergelegt. Man ersieht daraus, daß auffallenderweise bei stärkeren Konzentrationen des Chinins die Milchsäurewerte bei Zusatz von Harnstoff wesentlich geringer sind, daß bei steigender Verdünnung die beiden Werte sich angleichen und daß schließlich von etwa m/1200 Chinin ab die Milchsäure in der Umgebungsflüssigkeit durch Harnstoff vermehrt wird. Bei kurvenmäßiger Darstellung, wobei auf der Abszisse die Konzentrationen des Chinins, auf der Ordinate die gefundenen Milchsäurewerte einzutragen wären, würde man unter Berücksichtigung der durch das biologische Objekt bedingten Schwankungen sehen, daß die Harnstoff-Chinin-Kurve und die Chinin-Kurve sich etwa bei einer Konzentration von m/1200 überschneiden.

Da es nach den Untersuchungen von *Riesser*[8]) und *Riesser* und *Neuschloß*[9]) bei der Chininkontraktur zu einer starken Abnahme der Laktazidogenphosphorsäure und

Tabelle 3.

Kurve Nr.		Umgebungsflüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Unterschied der beiden Milchsäure-werte in %
1	a	R + Chin. hydrochlor. m/ 500	3,31	136
	b	„ „ „ m/ 500 + 1% H	1,40	—
2	a	„ „ „ m/ 500	3,42	82
	b	„ „ „ m/ 500 + 1% H	1,88	—
3	a	„ „ „ m/ 600	1,62	78
	b	„ „ „ m/ 600 + 1% H	0,91	—
4	a	„ „ „ m/ 600	1,40	30
	b	„ „ „ m/ 600 + 1% H	1,08	—
5	a	„ „ „ m/ 700	1,49	38
	b	„ „ „ m/ 700 + 1% H	1,08	—
6	a	„ „ „ m/ 700	2,04	49
	b	„ „ „ m/ 700 + 1% H	1,37	—
7	a	„ „ „ m/ 800	1,52	111
	b	„ „ „ m/ 800 + 1% H	0,72	—
8	a	„ „ „ m/ 800	2,11	67
	b	„ „ „ m/ 800 + 1% H	1,26	—
9	a	„ „ „ m/ 900	0,56	—
	b	„ „ „ m/ 900 + 1% H	1,08	93
10	a	„ „ „ m/ 900	2,69	64
	b	„ „ „ m/ 900 + 1% H	1,64	—
11	a	„ „ „ m/1000	0,82	0
	b	„ „ „ m/1000 + 1% H	0,82	0
12	a	„ „ „ m/1000	0,73	—
	b	„ „ „ m/1000 + 1% H	0,94	29
13	a	„ „ „ m/1100	0,53	—
	b	„ „ „ m/1100 + 1% H	0,60	13
14	a	„ „ „ m/1100	0,85	60
	b	„ „ „ m/1100 + 1% H	0,53	—
15	a	„ „ „ m/1200	0,99	—
	b	„ „ „ m/1200 + 1% H	1,05	6
16	a	„ „ „ m/1200	0,85	0
	b	„ „ „ m/1200 + 1% H	0,85	0
17	a	„ „ „ m/1300	0,64	—
	b	„ „ „ m/1300 + 1% H	0,73	14
18	a	„ „ „ m/1300	0,73	9
	b	„ „ „ m/1300 + 1% H	0,67	—

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Kurve Nr.		Umgebungsflüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Unterschied der beiden Milchsäurewerte in %
19	a	R + Chin. hydrochlor. m/1400	0,64	—
	b	„ „ „ m/1400 + 1% H	0,72	13
20	a	„ „ „ m/1400	0,53	—
	b	„ „ „ m/1400 + 1% H	0,60	13
21	a	„ „ „ m/1500	0,47	—
	b	„ „ „ m/1500 + 1% H	0,72	53
22	a	„ „ „ m/1500	0,99	—
	b	„ „ „ m/1500 + 1% H	1,11	12
23	a	„ „ „ m/1600	0,76	—
	b	„ „ „ m/1600 + 1% H	1,05	38
24	a	„ „ „ m/1600	0,53	—
	b	„ „ „ m/1600 + 1% H	0,97	83
25	a	„ „ „ m/1700	0,61	—
	b	„ „ „ m/1700 + 1% H	0,88	44
26	a	„ „ „ m/1700	0,50	—
	b	„ „ „ m/1700 + 1% H	0,76	52
27	a	„ „ „ m/1800	0,76	—
	b	„ „ „ m/1800 + 1% H	0,94	24
28	a	„ „ „ m/2000	1,49	—
	b	„ „ „ m/2000 + 1% H	1,88	26
29	a	„ „ „ m/2300	1,70	—
	b	„ „ „ m/2300 + 1% H	2,14	26

einer Vermehrung des Milchsäuregehaltes des Muskels kommt, ist nicht ohne weiteres einzusehen, warum in unserem Falle nicht durchweg eine diffusionserleichternde Wirkung des Harnstoffs und somit Vermehrung der Milchsäure in der Umgebungsflüssigkeit eintrat. Eine Klärung dieses Befundes müßte weiteren in dieser Richtung liegenden Untersuchungen vorbehalten bleiben.

3. Veratrin.

Die Untersuchungen wurden mit Veratrinum sulfuricum purum in der bereits bei Coffein angegebenen Weise ausgeführt. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, trat auch bei diesen Versuchen in eindeutiger Weise eine Vermehrung der Milchsäure in der Umgebungsflüssigkeit unter dem Einflusse des Harnstoffs ein. Wie *O. Riesser* und *S. M. Neuschloß* [10]) bei ihren Untersuchungen über den Mechanismus der Veratrinwirkung feststellten, beruht die Muskelkontraktur auf einer durch das Veratrin — vermöge einer Veränderung des Zustandes der Muskelkolloide — bedingten Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung. Da wir nun aber andererseits durch die Arbeiten von *Baur und Mitarbeitern* [1]) und besonders von *Kalhöfer* [11]) wissen, daß die diffusionserleichternde Wirkung des Harnstoffs offenbar in einer Beeinflussung der verschiedenen Kolloide des Gewebes zu suchen sein dürfte, könnte man wohl bei unseren Versuchen bei einer Bestimmung des Phosphorsäuregehaltes der Umgebungsflüssigkeit eine Vermehrung auch der Phosphorsäure durch Harnstoff erwarten. Da die Feststellung und die Bedingungen eines solchen Antagonismus zwischen Veratrin und Harnstoff nicht im Rahmen dieser Untersuchungen lagen, wurden sie einer besonderen Arbeit vorbehalten.

Von einer Veröffentlichung der Kurvenbilder kann auch bei Veratrin abgesehen werden, da sie keine sicheren und konstanten Unterschiede zeigen. Man sieht zwar bei über der Hälfte der Kurven, daß die Veratrin-Harnstoff-Muskeln beim Einbringen in die Lösung sofort in einen maximalen Kontrakturzustand übergehen, der sich schnell innerhalb der ersten Minute unter dem Einfluß der elektrischen Reizungen löste, indessen zeigten auch einige Muskeln, die in harnstoffreier Lösung arbeiteten, dieselbe Erscheinung.

Tabelle 4

Kurve Nr.		Umgebungsflüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Steigerung d. Milchsäuregehaltes bei Harnstoffzusatz in %
1	a	R + Veratrin. sulfuric. 1: 80000	0,67	—
	b	„ „ „ 1: 80000 + 1% H	1,11	66
2	a	„ „ „ 1: 90000	0,35	—
	b	„ „ „ 1: 90000 + 1% H	0,64	83
3	a	„ „ „ 1:100000	0,64	—
	b	„ „ „ 1:100000 + 1% H	0,79	23
4	a	„ „ „ 1:110000	0,85	—
	b	„ „ „ 1:110000 + 1% H	1,05	23
5	a	„ „ „ 1:120000	0,73	—
	b	„ „ „ 1:120000 + 1% H	0,91	25
6	a	„ „ „ 1:130000	0,61	—
	b	„ „ „ 1:130000 + 1% H	0,85	39
7	a	„ „ „ 1:140000	0,44	—
	b	„ „ „ 1:140000 + 1% H	0,79	80
8	a	„ „ „ 1:150000	0,47	—
	b	„ „ „ 1:150000 + 1% H	0,79	68
9	a	„ „ „ 1:160000	0,26	—
	b	„ „ „ 1:160000 + 1% H	0,99	242
10	a	„ „ „ 1:170000	0,76	—
	b	„ „ „ 1:170000 + 1% H	0,99	30
11	a	„ „ „ 1:180000	0,61	—
	b	„ „ „ 1:180000 + 1% H	0,85	39
12	a	„ „ „ 1:190000	0,53	—
	b	„ „ „ 1:190000 + 1% H	1,05	98
13	a	„ „ „ 1:200000	0,60	—
	b	„ „ „ 1:200000 + 1% H	1,08	80
14	a	„ „ „ 1:210000	0,61	—
	b	„ „ „ 1:210000 + 1% H	0,73	20
15	a	„ „ „ 1:220000	0,67	—
	b	„ „ „ 1:220000 + 1% H	1,14	70

4. Acetylcholin.

Um eine Fehlerquelle, die durch die Zersetzlichkeit der Acetylcholinlösungen bedingt wäre, zu vermeiden, wurden bei diesen Versuchen die Stammlösungen von reinem Acetylcholinhydrochlorid wiederholt erneuert, im übrigen aber in derselben Weise verdünnt wie bereits angegeben.

Das Ergebnis der Milchsäurebestimmungen ist aus Tabelle 5 ersichtlich. Von den Versuchen 3 und 7 abgesehen, trat auch hier wieder eine Vermehrung der Milchsäure in der Umgebungsflüssigkeit bei Anwesenheit von Harnstoff ein. Diese beiden abweichenden Versuche wurden dieses Mal nicht wiederholt, da man sie nach den bei Coffein beobachteten gleichen Fällen wohl als ein Zufälligkeitsprodukt ansprechen dürfte.

Nach den Untersuchungen von *O. Riesser*[12]) handelt es sich bei der Acetylcholinkontraktur um eine physiologische Erscheinung, die wie *Zondek*[13]) feststellte, ohne Mehrbildung von Milchsäure verläuft, bzw. nach *R. Miura*[14]) nur bei hohen Konzentrationen wie 1 : 1000 eine Vermehrung der Milchsäure zeigt. Es wurde also in unserem Falle, wo der Muskel dauernd eine Arbeit leisten mußte, die dabei entstandene Milchsäuremenge durch Acetylcholin nicht beeinflußt.

Eine Wiedergabe der erhaltenen Kurvenbilder scheint unnötig, da sie nahezu spiegelbildlich gleich sind und, wie ja bisher — mit Ausnahme der Coffeinkurven — immer beobachtet, der Harnstoffzusatz zur Umgebungsflüssigkeit sich im Kurvenbilde nicht bemerkbar machte.

Tabelle 5.

Kurve Nr.		Umgebungsflüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Unterschied der beiden Milchsäurewerte in %
1	a	R + Acetylcholin 1 : 100000	0,60	—
	b	" " 1 : 100000 + 1% H	0,64	6,7
2	a	" " 1 : 200000	0,67	—
	b	" " 1 : 200000 + 1% H	0,76	58
3	a	" " 1 : 300000	1,20	5,3
	b	" " 1 : 300000 + 1% H	1,14	—
4	a	" " 1 : 400000	0,56	—
	b	" " 1 : 400000 + 1% H	0,99	77
5	a	" " 1 : 500000	0,41	—
	b	" " 1 : 500000 + 1% H	0,47	14,6
6	a	" " 1 : 600000	0,53	—
	b	" " 1 : 600000 + 1% H	0,59	11,3
7	a	" " 1 : 1000000	0,99	2
	b	" " 1 : 1000000 + 1% H	0,97	—
8	a	" " 1 : 1500000	1,05	—
	b	" " 1 : 1500000 + 1% H	1,08	2,9
9	a	" " 1 : 2000000	0,72	—
	b	" " 1 : 2000000 + 1% H	0,82	14
10	a	" " 1 : 2500000	0,67	—
	b	" " 1 : 2500000 + 1% H	0,94	40
11	a	" " 1 : 3000000	0,73	—
	b	" " 1 : 3000000 + 1% H	0,76	4,1
12	a	" " 1 : 3500000	0,50	—
	b	" " 1 : 3500000 + 1% H	0,56	12

5. Guanidin.

Als letztes Kontrakturgift wurde Guanidin untersucht. Die Lösungen wurden aus reinem Guanidinnitrat, wie anfänglich angegeben, hergestellt. Die Reaktion der einzelnen Gastrocnemii auf Guanidin war recht verschieden, wie ja auch *Führer*[15]) wiederholt feststellte. Da es zunächst nicht

so sehr darauf ankam, die daselbst beschriebenen optimalen tonischen Kontraktionen zu erhalten, wurden die Versuche wie auch alle vorhergehenden bei Zimmertemperatur ausgeführt. Die Tabelle 6 enthält die Resultate der Milchsäurebestimmungen. Da diese im Gegensatz zu allen anderen Tabellen kein greifbares Ergebnis wiederspiegelt, wurden die Versuche bis auf weiteres eingestellt. Ebenso kann über die Kurvenbilder noch nichts sicheres gesagt werden. Die Tabelle 6 wurde lediglich der Vollständigkeit halber gebracht.

Tabelle 6.

Kurve Nr.		Umgebungsflüssigkeit	Gefunden mg % Milchsäure	Unterschied der beiden Milchsäurewerte in %
1	a	R + Guanidin. nitr. 1 : 1000	0,60	—
	b	" " " 1 : 1000 + 1% H	0,60	—
2	a	" " " 1 : 2000	0,61	30
	b	" " " 1 : 2000 + 1% H	0,47	—
3	a	" " " 1 : 3000	0,76	—
	b	" " " 1 : 3000 + 1% H	1,05	38
4	a	" " " 1 : 4000	0,50	—
	b	" " " 1 : 4000 + 1% H	0,67	34
5	a	" " " 1 : 5000	0,35	—
	b	" " " 1 : 5000 + 1% H	0,35	—
6	a	" " " 1 : 6000	0,50	—
	b	" " " 1 : 6000 + 1% H	0,50	—
7	a	" " " 1 ; 7000	0,23	—
	b	" " " 1 ; 7000 + 1% H	0,23	—
8	a	" " " 1 : 8000	0,97	—
	b	" " " 1 : 8000 + 1% H	1,11	14
9	a	" " " 1 : 9000	0,41	17
	b	" " " 1 : 9000 + 1% H	0,35	—
10	a	" " " 1 : 10000	0,26	13
	b	" " " 1 : 10000 + 1% H	0,23	—

Zusammenfassung.

Wie bei allen vorausgehenden Arbeiten in dieser Richtung wurde auch hier wieder bewiesen, daß der Harnstoff aktiv in die Stoffwechselvorgänge des Organismus eingreift. Bei isolierten, in Ringerlösung ohne und mit Zusatz von 1%-igem Harnstoff arbeitenden Mm. gastrocnemii eines Frosches wurde eine durch den Harnstoff bedingte Erleichterung der Diffusion der aus dem Lactacidogen bei der Muskelarbeit gebildeten Milchsäure in die Umgebungsflüssigkeit festgestellt. Dasselbe gilt für die Milchsäureabgabe der unter gleichen Bedingungen in Lösungen von Kontrakturgiften von verschiedenem Wirkungsmechanismus, und zwar Coffein, Acetylcholin und Veratrin, arbeitenden Muskeln. Auch hier war der Milchsäuregehalt in der Umgebungsflüssigkeit vermehrt, die außer dem Kontrakturgift noch Harnstoff enthielt. Eine Ausnahme machte das Chinin, welches bewirkte, daß die Chinin-Harnstoff-Lösungen bei hohen Chininkonzentrationen weniger Milchsäure, bei niedrigen Konzentrationen mehr Milchsäure gegenüber den harnstoffreien Lösungen enthielten. Bei Guanidin war kein eindeutiger Befund zu erheben. Auffallenderweise zeigte keine der erhaltenen Doppelkurven trotz der durch den Harnstoff bewirkten beschleunigten Entsäuerung eine verlängerte Arbeitszeit bis zum Eintritt der Dauerkontraktur gegenüber den Muskeln, bei denen die diffusionsbeschleunigende Wirkung des Harnstoffs in Fortfall kam.

Herrn Professor Dr. med. M. Baur danke ich für die Überlassung des Themas und die Mithilfe bei der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

1. **M. Baur**: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 167, (1932), S. 104.
2. **Dellen**: Inaug. Diss. Kiel 1932.
3. **Utz**: Inaug. Diss. Kiel 1931.
4. **Reich**: Inaug. Diss. Marburg 1935 (im Druck).
5. **Brehme-Brady**: Biochem. Zeitschr. Bd. 175.
6. **H. I. Fuchs**: Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 221, (1933) S. 271.
   ebenda Bd. 225, (1934) S. 35.
7. **O. Riesser u. S. M. Neuschloß**: Arch. f. exp. Phathol. u. Pharmakol. Bd. 93, (1922) S. 163.
8. **O. Riesser**: Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, (1923) S. 176.
9. **O. Riesser u. S. M. Neuschloß**: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, (1922) S. 163.
10. **O. Riesser u. S. M. Neuschloß**: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, (1922) S. 179.
11. **A. Kalhöfer**: Inaug. Diss. Marburg 1934.
12. **O. Riesser**: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, (1921) S. 342.
13. **Zondek u. Matakas**: Biochem. Zeitschr. Bd. 188 (1927) S. 40.
14. **R. Miura**: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 163, (1932) S. 553.
15. **H. Fühner**: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105, (1925) S. 265.

Lebenslauf.

Am 1. August 1906 wurde ich, Walter Sieckmann, als Sohn des derzeitigen Postassistenten Hermann Sieckmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Renth in Schwabenheim geboren. Nach dreijährigem Besuch der Vorschule in Mainz besuchte ich das Realgymnasium daſelbſt bis zum Frühjahr 1923, anſchließend das Realgymnasium in Bremen bis zur Reifeprüfung Oſtern 1925. Nach einem anſchließenden zweisemestrigen Studium der Chemie in Marburg begann ich die pharmazeutische Laufbahn. Nach der vorgeschriebenen dreijährigen Lehrzeit und Ablegung des pharmazeutischen Vorexamens in Darmstadt studierte ich von Frühjahr 1929 ab in Marburg Pharmazie und Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Mai 1931, das pharmazeutische Staatsexamen im April 1932. Das medizinische Staatsexamen am 27. September 1934. Vom 1. Oktober 1934 ab bis 1. März 1935 war ich als Medizinalpraktikant in der Medizinischen Klinik in Marburg tätig, und seit dem 1. März 1935 war ich im hiesigen pharmakologischen Institut u. a. mit vorliegender Doktorarbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

Alverdes, Arndt †, v. Auvers, Baur, Boeminghaus, Brandt, Brock, Clauhsen, Dittler, Eimer, Enke, Freudenberg, Geßner, Göppert, Grüneisen, Grüter, Gürber, Hildebrand, Jaeck, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Krollpfeiffer, Kutscher, Mauz, Nauck, Neumann, Nordhausen. Pfannenstiel, Ruete, Schaefer, Schollmeyer, Schwantke, Schwenkenbecher, Siebert †, Strecker, Thiel, Uffenorde, Versé, Weigel, Wiedhopf.